

Requested document:	JP2001122791 click here to view the pdf document
---------------------	--

MEAL ENHANCER COMPRISING AQUEOUS EXTRACT OF RED VINE LEAF FOR ALLEVIATION AND PROPHYLAXIS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY IN LOWER EXTREMITY

Patent Number:

Publication
date:

2001-05-08

Inventor(s):

HANS W FREI; ANKE ESUPERESTAA; JEAN-MICHEL VIKKUSU

Applicant(s):

BOEHRINGER INGELHEIM INT

Requested
Patent:

☐ [JP2001122791](#)

Application
Number:

JP20000008453 20000118

Priority Number
(s):

US19990160518P 19991020

IPC

Classification:

A61K35/78; A23L1/30; A61K31/352; A61P9/00

EC

Classification:

[A23L1/30B](#), [A61K35/78](#)

Equivalents:

AU1273701, BR0014874, ☐ [CA2386215](#), ☐ [CN1197481C](#), CN1382022,
DE60001857D, DE60001857T, DK1225810T, ☐ [EP1225810](#), [A1](#), [B1](#), ES2193112T,
HK1048580, JP2003511476T, MXPA02003595, ☐ [WO0128363](#)

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a composition for preventing and alleviating unpleasantness related to chronic venous insufficiency in lower extremities of a slight to a medium degree. SOLUTION: A meal enhancer (a healthy food) comprising an aqueous extract of a red vine leaf is orally administered.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-122791

(P2001-122791A)

(43) 公開日 平成13年5月8日(2001.5.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	サーチ* (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/352		A 6 1 K 31/352	4 C 0 8 8
A 6 1 P 9/00		A 6 1 P 9/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 4 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-8453(P2000-8453)
(22) 出願日 平成12年1月18日(2000.1.18)
(31) 優先権主張番号 60/160518
(32) 優先日 平成11年10月20日(1999.10.20)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 592017378
バーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国インゲルハイム アム
ライン (番地なし)
(72) 発明者 ハンス、ヴェー、フライ
ドイツ連邦共和国デー55437、オッケンハ
イム、ヘルメリッヒシュトラッセ35
(74) 代理人 100060368
弁理士 赤岡 進夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 下肢の慢性静脈不全の軽減および予防のための赤色ブドウ樹葉の水性抽出物よりなる食事補強剤

(57) 【要約】

【課題】 軽ないし中程度慢性下肢静脈不全に関連する不快を防止および軽減するための組成物を提供する。

【解決手段】 赤色ブドウ樹葉の水性抽出物を含む食事補強剤(健康食品)を経口的に服用する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 軽ないし中程度慢性下肢静脈不全に関連する不快を予防および軽減するための赤色ブドウ樹葉の水性抽出物よりなる食事補強剤。

【請求項 2】 経口投与に適した剤形にある請求項 1 の食事補強剤。

【請求項 3】 前記水性抽出物はフラボノイドを 2 ないし 20% 含有している請求項 1 の食事補強剤。

【請求項 4】 前記水性抽出物はフラボノイドを 2 ないし 10% 含有している請求項 1 の食事補強剤。

【請求項 5】 フラボノイドが食事補強剤の全重量の 0.1 ないし 15% の範囲内で含まれている請求項 1 または 2 の食事補強剤。

【請求項 6】 フラボノイドが食事補強剤の全重量の 0.1 ないし 10% の範囲内で含まれている請求項 1 または 2 の食事補強剤。

【請求項 7】 前記水性抽出物が食事補強剤の全重量の 3 ないし 90% の範囲内で含まれている請求項 1 または 2 の食事補強剤。

【請求項 8】 前記水性抽出物が食事補強剤の全重量の 1 ないし 70% の範囲内で含まれている請求項 1 または 2 の食事補強剤。

【請求項 9】 前記水性抽出物が食事補強剤の全重量の 1 ないし 50% の範囲内で含まれている請求項 1 または 2 の食事補強剤。

【請求項 10】 経口投与に適した顆粒、錠剤、カプセル、ドロップまたはシロップの形にある請求項 1 ないし 9 のいずれかの食事補強剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【本発明の分野】 本発明は、食物補強剤（健康食品）、特に軽ないし中程度慢性下肢静脈不全の軽減または予防のための食物補強剤に関する。

【0002】

【先行技術】 現在世界中で軽ないし中程度慢性下肢静脈不全に罹っている何百万人の人々がいる。このありふれた状態は下肢から心臓へ血液を返還する静脈循環の不全を特徴としている。適正な静脈返還の欠除は静脈うづ血および静脈内の上昇した血圧を招き、浮腫および組織内水滞留の発展を促進する。

【0003】 慢性静脈不全（CVI）は静脈返還の継続する不適切によって発生する機能的不全であり、臨床的には浮腫、皮膚変化、および典型的には起立および高い環境温度によって増幅される疲労した重い脚、痛みもしくはちくちく感覚のような主観的愁訴によって特徴付けられる。この機能不全は患者の全体健全さおよび生活の質に対する有意義な負のインパクトを伴う大きな苦痛の源となり得る。初期の段階（グレード I）は足底腐爛状拡張症、筋膜下うづ血および浮腫によって特徴付けられ、グレード II CVI は低グレード皮膚変化、湿疹お

よび脂肪性皮膚硬化症に関連する。もし治療しなければ、グレード I および II はしばしばくり返す静脈脚潰瘍によって特徴付けられる進行段階（グレード III）へ進む。この病状によって生ずる苦痛と、当初比較的軽い時でさえも、そして後の合併症のリスクは CVI の初期段階において適切な支持的および予防的対策を開始することを必要とするか一部の患者は初期段階であっても手術（硬化療法および静脈瘤手術）を必要とするけれども、追加の物理療法ありまたはなしの圧迫ストッキングの使用が最も普通の治療アプローチである。圧迫の効果は単に物理的であり、すなわちこのアプローチは関係する生物学的機能不全（特に毛細血管脆弱性）を修正もしくは正常化しない。さらに圧迫ストッキングによる治療は美観上の心配および特に夏期における圧迫ストッキングの全体としての不便さの故にしばしば適応性を欠いている。それ故効果的で、よく耐えられ、もっと便利な代わりのアプローチに関心がある。

【0004】

【本発明の概要】 本発明は、軽ないし中程度の慢性下肢静脈不全に関連する不快を予防および緩和するための食事補強剤に関する。詳しくは、本発明の食事補強剤は、赤色ブドウ樹葉（*folia vitis viniferae*）からの水性抽出物（*Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum*）によって得られるハーブ成分よりなる。この抽出物は、その主な活性成分として、ケルセチン-3-β-D-グルクロナイドおよびイソケルシトリン（ケルセチン-3-β-グリコシド）と共にフラボン（オール）-グルコシドおよびグルコナイドと、フラボノイドを含んでいる。それらの薬理学的作用の範囲は未だ完全に解明されていないが、しかしインビトロ研究はそれらは抗酸化および抗炎症性を有すること、およびそれらは血小板凝集およびヒアルロニダーゼを阻止し、多分毛細血管透過性を減らすことによって浮腫を縮小することを示す。前臨床インビボ実験は抗炎症および毛細血管壁厚み増加効果を示した。

【0005】 好ましい具体例においては、食事強化剤は固形投与形、すなわち 2~15% の高いフラボノイド含量を有する水性赤色ブドウ樹葉抽出物 20 ないし 60% を含むカプセルまたは錠剤である。他の好ましい投与形態は抽出物 3 ないし 90% を含有するドロップである。さらに他の適切な投与形態は被覆錠、シロップ等であり。

【0006】 以上を念頭に置き、本発明の主要目的は軽ないし中程度の慢性下肢静脈不全に関連する不快を予防および緩和する食事補強剤を提供することである。

【0007】 本発明のさらなる目的は、成分のハーブ治療性を保存するようにコントロールされたプロセスに従って製造された、軽ないし中程度慢性下肢静脈不全に関連する不快を予防および緩和するハーブ成分を含んでい

る食事補強剤を提供することである。

【0008】本発明のなお他の目的は、軽ないし中程度慢性下肢静脈不全に関連する不快を予防および緩和するのに有効な食事強化剤を提供することである。

【0009】本発明のなお他の目的は、ハーブ成分を含み、そして最小もしくは皆無の副作用を用し、そのため体内消費のために安全な、軽ないし中程度慢性下肢静脈不全に関連する不快を予防および緩和するための食事補強剤を提供することである。

【0010】

【好ましい具体例の説明】本発明の基本的部分は、乾燥した赤色ブドウ樹葉から調製した水性抽出物を含有する経口投与用の補強剤である。これは2〜20%の高い生物学的活性フラボノイドによって特徴付けられる。

【0011】以下の実施例はこの補強剤の調製を記載する。

【0012】補強剤の基本は赤色ブドウ樹葉 (*foliae vitis viniferae* L.) の水性抽出物である。この抽出物の調製のための出発原料は、フラボノイド含量が最適に達した時点で集めた赤色ブドウ樹葉である。これは通常ブドウ果実の収穫時付近である。葉は注意深く乾燥され、粉碎される。抽出のため葉は好ましくは5ないし10mmのピースへカットされる。高いフラボノイド含量を得るため、抽出は上昇温度、好ましくは60℃ないし80℃の範囲内の温度において少なくとも6時間ないし10時間にわたって行われる。好ましい方法は徹底的なパーコレーションである。

【0013】抽出のコースにおいて得られるいわゆる液状抽出物を液体投与形態の調製に直接使用することができる。もっと濃縮した抽出物を得るためには、好ましくは溶剤の少なくとも一部が適当なエバポレーターの使用によって除去される。このステップにおいて得た濃い抽出物も液状投与形態の製造に直接使用することができる。

【0014】固形投与形態の調製のため、濃い抽出物は例えば真空乾燥オープンまたは真空乾燥コンベヤーの使用によって乾燥される。抽出物のその後の処理を容易化するため乾燥の間賦形剤を添加することができる。そのような賦形剤は二酸化ケイ素、マルトデキストリン、グルコースシロップ、セルロース等でよい。

【0015】経口投与のための補強剤は、食品産業または医薬品産業において使用される通常の技術を用いて製造される。好ましい投与形態は被覆錠を含む錠剤またはカプセルであるが、液剤、好ましくはドロップも選ぶことができる。

【0016】軽ないし中程度慢性下肢静脈不全の不快を防止または緩和するため、この食事補強剤は毎日抽出物80ないし1000mgに相当する投与量を服用すべきである。抽出物の全量は1日1ないし3カプセルもしくは錠（または液体形態の均等な投与量）に分割してもよ

い。毎日の投与量は一時に、好ましくは朝に服用すべきである。

【0017】症状の印象的改善は連続使用の6週間内に期待できる。長期使用において最適の効果が維持または増幅される。本発明の食事補強剤の有効性、安全性および耐薬性を検証するため、軽ないし中程度慢性下肢静脈不全の証拠を有する多数の代表的患者サンプルについて、無作為、プラセボ対照、二重盲検、平行グループ研究が実施された。この研究はヘルシンキ宣言およびPrinciples of Good Clinical Practiceに従って実施された。結果を以下に述べる。

【0018】目的：グレードIおよび初期グレードII静脈不全 (CVI) を有する患者におけるプラセボと比較した赤色ブドウ樹葉抽出物 (RVLE) の360mgおよび720mg 1日1回投与の有効性および安全性を評価すること。

【0019】デザイン：12週、無作為、二重盲検、プラセボ対照、平行グループ、多数センター研究。

【0020】患者：さらなる有意な医学的状態なしのそして圧迫ストッキング、利尿剤または液体バランスに影響する他の薬物で処置されなかったグレードIおよびグレードIICVI (すなわち広汎な栄養的変化のない) 年令25ないし75の男性および女性患者。

【0021】介入：患者は、それぞれ研究開始および終了時のベースライン流失のための一重盲検プラセボ2週処置によって先行および後行された、12週間のプラセボ、RVLE 360mgまたは720mg 1日1回による二重盲検処置へ無作為に割り当てられた。研究基準は処置6および12週後と、処置中止2週後ベースラインにおいて評価された。

【0022】結果測定：一次結果測定は水分移動プレチスモグラフィーによって決定した下肢体積の変化。二次結果測定は、ベースラインと比較した足根関節およびふくらはぎ周長の変化、キー症状の強さの変化 ("つかれた重い脚"、"緊張感"、"ちくちく感覚" および "圧痛/疼痛")。

【0023】結果：登録しランダム化した患者260人のうち、219人がこのプロトコルに従った研究を終了した。治療意図分析 (N=257) において、プラセボで処置した患者 (N=87) の平均 (±SD) 下肢体積は、処置6週後ベースラインと比較して15.2±90.1g (移動した水質量) だけ、および処置12週後ベースラインと比較して33.7±96.1g だけ増加した。しかしながらRVLEで処置した患者においては、下脚体積が減少し、そして処置12週後活性処置群とプラセボ群の間の平均下脚体積の差は、360mg RVLE群 (N=86) に対し-75.9g (95%CI: -106.1ないし-45.8g)、そして720mg RVLE群に対し-99.9g (95%CI: -1

30.3ないし69.6g)であった。ふくらはぎ周長の変化は同様なパターンを示し、高投与量(720mg)およびより少ない程度において低投与量(360mg)の両方のR V L Eで処置された患者において経時的に周長の明白な減少がもたらされたが、プラセボで処置された患者では大部分変化がなかった(12週後の推計処置効果対プラセボの95%CI: 360mg R V L Eに対し-1.40ないし-0.56cmおよび720mg R V L Eに対し-1.73ないし-0.88cm)。足根関節周長の減少は定性的には同様であったが、しかし定量的にはより顕著ではなかった。主観的に、すべての処置での6週においてキー症状に改善があったが、しかし12週におけるさらなる改善は活性処置群においてのみ見られた。12週においてベースラインと比較して変化はプラセボ群よりも両方の活性処置群において有意に大きかった($P < 0.001$)。処置は良く耐えられた。逆事例はまれでそして通常緩和であった。プラセボ処置の間の2例の下肢切断は入院へ導いた。さらに3人*

*の患者はプラセボでの処置の間に発生した下肢切断のため脱退した。

【0024】結論: 360mgおよび720mgの1日1回投与は緩和なC V Iの処置に安全で有効であるらしく、下脚浮腫および周長を減少し、同時にキーC V I関連症状を改善した。浮腫減少の程度は圧迫ストッキングおよび/または他の浮腫減少剤について報告された程度と少なくとも均等である。高投与量は低投与量と同様に良く耐えられたが、しかし少し大きいとしてもっと持続した改善をもたらした。

【0025】当業者は自明な性質の種々の変更および修飾を本発明の精神から逸脱することなしに加えることができ、そしてすべてのそのような変更および修飾は特許請求の範囲に規定した本発明の範囲内に属すると考えられる。本発明の組成物は好ましい具体例であると信じられるものとして記載したが、特許請求の範囲の精神および範囲内で変更できることが認識される。

フロントページの続き

(72)発明者 アンケ、エスベレスター
ドイツ連邦共和国デー55126、マインツ、
ロスマルタシュトラッセ84
(72)発明者 ジャンーミシエール、ヴィックス
ドイツ連邦共和国デー65193、ヴィースバ
ーデン、ノイベルク1ツェー

Fターム(参考) 4B018 LE01 LE02 LE05 MD08 MD48
ME14 MF01
4C086 AA01 AA02 BA15 MA17 MA35
MA37 MA41 MA52 NA14 ZA36
4C088 AB56 AC05 BA09 BA14 CA05
MA17 MA35 MA37 MA41 MA52
NA14 ZA36